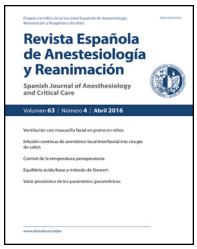
Rev Esp Anestesiol Reanim. 2020;67(3):163–166

Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



CASO CLÍNICO

Síndrome por infusión de propofol; ¿realmente se requieren altas dosis?

A. Subirà González[a,*], M. Fernández Morales[a], E. Sánchez Royo[a], Y. Boliart de San Félix[a] y C. Vila Lolo[b]

[a] *Departamento de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona, España*
[b] *Departamento de Digestivo, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona, España*

Recibido el 29 de octubre de 2019; aceptado el 3 de enero de 2020
Disponible en Internet el 25 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVE
Hepatotoxicidad;
Propofol;
Síndrome infusión propofol

Resumen El síndrome por infusión de propofol es una entidad poco frecuente que afecta principalmente a pacientes críticos que reciben dosis elevadas de este hipnótico durante un tiempo prolongado. Describimos el caso de una paciente que presentó en dos ocasiones hepatotoxicidad en el periodo postoperatorio inmediato de dos cirugías en las que había recibido dosis convencionales de propofol en un periodo corto de tiempo. Después de su estudio, evolución y diagnóstico diferencial, se orienta como posible síndrome por infusión de propofol a causa de una susceptibilidad aumentada. Ante la aparición de una hepatotoxicidad en el postoperatorio inmediato debería tenerse presente esta entidad como posible causa aunque las dosis administradas sean bajas.
© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
Hepatotoxicity;
Propofol;
Propofol infusion syndrome

Propofol infusion syndrome; are high doses always required?

Abstract Propofol infusion syndrome is a rare condition that mainly affects critically ill patients who receive high doses of this hypnotic for a long time. We describe the case of a patient who presented hepatotoxicity in the immediate postoperative period of two surgeries in which she had received conventional doses of propofol for a short period of time. After studying the patient and monitoring her evolution, we arrived at a differential diagnosis of propofol infusion syndrome due to increased susceptibility. This syndrome should be considered in patients presenting hepatotoxicity in the immediate postoperative period, even when low doses of propofol have been administered.
© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: asubiragonzalez@gmail.com (A. Subirà González).

https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.01.002
0034-9356/© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en septiembre 18, 2024. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2024. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

SHOUT
SHARE
IT

Introducción

El propofol es un fármaco hipnótico ampliamente utilizado en anestesia que se ha asociado a lesión hepática aguda idiosincrática y, en casos de administración prolongada a dosis altas, a síndrome por infusión de propofol[1].

Descripción del caso

Presentamos un caso de una paciente de 28 años con alergia al diclofenaco y antecedentes de hipertensión arterial tratada con lisinopril, dislipemia en tratamiento con simvastatina, anemia ferropénica por miomatosis uterina y una lesión sólida hepática de 5 cm compatible con hiperplasia nodular focal con perfil hepático dentro de los límites de la normalidad. La paciente es intervenida de miomectomía por histeroscopia bajo anestesia general balanceada, se utiliza como hipnótico inductor propofol a dosis de 150 mg y posteriormente se mantiene con sevoflurano. La cirugía trascurre sin incidencias intraoperatorias. A las 24 h empieza un cuadro de fiebre de 39,5 °c sin otra clínica añadida acompañado de leucocitosis y elevación marcada de las enzimas hepáticas, que continúan aumentando los días posteriores hasta valores máximos de AST 359 U/l y ALT 1000 U/l. Se realiza ecografía que informa de esteatosis hepática difusa y nódulos hepáticos ya conocidos de los cuales uno es compatible con hiperplasia nodular focal; vesícula y vía biliar normal. Ausencia de ascitis. Se solicitan serologías de virus hepatotropos, EBV, CMV, hormonas tiroideas, proteinograma, inmunoglobulinas A, G y M, HIV 1 y 2, con resultado negativo excepto positividad para Ac VHB de superficie que refleja inmunidad adquirida por vacunación. Se realiza RMN hepática, que muestra lesión en segmento VII del hígado de 21 mm compatible con hemangioma y otra lesión en segmento VI compatible con hiperplasia nodular focal, sin otros hallazgos. De forma espontánea y rápidamente progresiva las enzimas hepáticas se normalizaron totalmente aproximadamente al mes del ingreso. La paciente es diagnosticada de hepatitis aguda postoperatoria no filiada.

La paciente acude un año después para ser intervenida de miomectomía por vía abdominal. En este momento tratada con fenofibrato y losartán. Analítica preoperatoria con perfil hepático estrictamente normal. Dados los antecedentes de la paciente se decide realizar técnica intradural con 14 mg de bupivacaína hiperbárica 0,5% y 10mcg fentanilo, se coloca catéter epidural para analgesia complementaria y se combina la técnica regional con una sedación con perfusión de remifentanilo 0,03mcg/kg/min y de propofol 2 mg/kg/h, sin incidencias. Se evitan el paracetamol y el metamizol en el intraoperatorio y se pautan 3 mg de metadona por catéter epidural que se administran una hora después de la finalización de la cirugía. En el postoperatorio inmediato presenta fiebre sin ninguna otra clínica acompañante y la analítica del segundo día postoperatorio evidencia hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa, AST 964U/l, ALT 939U/l, GGT 449U/l, FA 121U/l, LDH 555U/l, con hemograma y tiempo de protrombina normales. Se realiza una ecografía abdominal en la que destaca un aumento global de la ecorrefringencia media hepática con vesícula y vía biliar normales. Ausencia de signos de trombosis vascular. Se solicitan estudios: autoanticuerpos ANA, AMA, Ac músculo liso, Ac Lkm, CENPB, Ro, La, Scl70, Sm, RNP, Jo1, dsDNA resultando todo negativo. Serologías negativas para VHS I y II, VHA, VHB, CMV y EBV; ferritina, ceruloplasmina y el perfil tiroideo dentro de los límites de la normalidad.

Tabla 1 Diagnóstico diferencial hepatotoxicidad del caso

Clínica	Diagnóstico
Asintomática Dolor hipocondrio derecho Ictericia Astenia Náuseas Elevación transaminasas (x10) Fiebre	Hepatitis vírica Hepatitis tóxica Hepatitis autoinmune Enfermedad Wilson Trombosis vascular
Asintomática Patrón citolítico Pico transaminasas que mejora rápidamente en 24-48 horas.	Bajo gasto: hepatitis isquémica Patología biliar: colescitectomía
Acidosis láctica Rabdmiólisis Alteraciones ECG Insuficiencia renal aguda Hipercalemia Hiperlipidemia Fallo cardíaco Elevación enzimas hepáticos Fiebre	Síndrome por infusión de propofol

El caso es controlado por el servicio de hepatología, que decide conducta expectante por el buen estado general de la paciente, ausencia de signos de insuficiencia hepática y sospecha diagnóstica de hepatotoxicidad por propofol, observándose resolución clínica y mejoría analítica progresiva que se normaliza a los dos meses.

Se realiza diagnóstico diferencial (tabla 1) y dado el perfil de la hepatotoxicidad y la negatividad de las pruebas realizadas, se orienta como un posible síndrome por infusión de propofol.

Discusión

La hepatotoxicidad es la consecuencia de la lesión o daño que producen los medicamentos u otras sustancias no farmacológicas sobre el hígado. Los fármacos son responsables de aproximadamente el 10% de los casos de fallo hepático agudo mundial[2]. La lesión producida puede ser intrínseca o idiosincrásica. La primera es aquella que es dosis dependiente, predecible y reproducible mientras que la segunda puede ser inmunológica o metabólica y es dosis independiente, impredecible y no reproducible en experimentación. Como factores de riesgo tenemos la edad, el género, el alcohol, el tabaco, el uso de otros fármacos, factores genéticos y ambientales así como la idiosincrasia.

La hepatotoxicidad en el postoperatorio puede tener muchas causas y entre ellas están los fármacos anestésicos utilizados. Es importante prestar atención al perfil de la clínica y de la lesión para poder hacer un buen diagnóstico diferencial y establecer causalidad. El algoritmo de Andrade et al. propone que ante la sospecha se debe buscar

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en septiembre 18, 2024. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2024. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

una relación cronológica, valorar el potencial hepatotóxico de los posibles compuestos así como descartar causas alternativas y buscar criterios positivos como manifestaciones de hipersensibilidad, respuesta a la retirada del fármaco, respuesta a la readministración, hallazgo anatomopatológico y características analíticas[2]. El potencial lesivo es importante y no todos los fármacos tienen el mismo, pues hay medicamentos que con más frecuencia que otros pueden ser causantes de daño hepático. Dentro de estos últimos tenemos los agentes hipnóticos inhalatorios halotano e isofluorano, y dentro del grupo de fármacos que tienen posibilidad de serlo encontramos el sevofluorano y el propofol[3].

En el caso de nuestra paciente, dado el antecedente de hepatotoxicidad postoperatoria tras anestesia general inhalatoria, se decidió optar por una anestesia regional con sedación en la segunda intervención y aun así presentó la misma complicación. Siguiendo los criterios anteriormente comentados y descartando otras causas más probables se llega a establecer la posible causalidad con el fármaco hipnótico propofol. De los efectos adversos producidos por este se ha descrito la hepatitis aguda así como daño hepático por infusiones prolongadas conocido como síndrome por infusión de propofol. El primer caso publicado fue en 1990[4] en un paciente pediátrico y posteriormente se describió en adultos críticos sometidos a dosis altas de propofol, característicamente dosis superiores a 5 mg/kg/h, durante más de 48 h[5].

El mecanismo fisopatológico exacto mediante el cual el propofol produce este daño hepático es aún desconocido aunque hay varias teorías que intentan explicarlo. La última línea de investigación orienta a que la probable causa sea un defecto de la producción de ATP que produce una alteración a nivel de la cadena respiratoria mitocondrial[5]. Como consecuencia se produce una degeneración grasa hepatocelular y muerte celular por apoptosis que conducen al fallo hepático agudo[4].

Vasile et al. propusieron la existencia de factores predisponentes y factores precipitantes que facilitan la aparición del síndrome. Ante el uso de propofol la predisposición genética y el estado crítico del paciente actúan como factores predisponentes, y la elevación y/o uso de catecolaminas así como el uso de glucocorticoides actúan como precipitantes del síndrome[4,6]. La predisposición genética, por tanto, juega un papel importante y se cree que personas con mutaciones a nivel mitocondrial podrían tener una susceptibilidad aumentada al propofol[5,7-9]. De los casos publicados hay algunos que se han dado en pacientes sometidos a dosis inferiores y durante menos tiempo[1,5,10], y en dos de estos casos se encontró una mutación a nivel mitocondrial que podría explicar la mayor susceptibilidad y consecuentemente la aparición del síndrome a dosis inferiores.

Al ser una entidad no frecuente y sin unos criterios diagnósticos claros hay mucha variabilidad tanto en el perfil como en la clínica en la bibliografía. Por esta razón en una revisión reciente se ha propuesto una nueva definición con unas características primarias y secundarias para facilitar y homogenizar el diagnóstico. Se define el síndrome como aquel que aparece en pacientes críticos que reciben perfusiones de propofol a altas dosis (>5 mg/kg/h) y/o larga duración (>48 h) y que cumplen mínimo una característica primaria o la asociación de más de una secundaria. Dentro de las primarias, que por sí solas son diagnósticas, encontramos la acidosis metabólica, la rabdomiólisis o los cambios en el ECG; en las secundarias hallamos fallo renal agudo, hipercalemia, lipidemia, fallo cardíaco, fiebre, elevación enzimas hepáticos y elevación de lactato[5]. Estos criterios ayudarán a poder identificar los pacientes de riesgo y a hacer un diagnóstico precoz.

El tratamiento de este síndrome es principalmente sintomático y de soporte, no hay una guía de tratamiento establecida ni ningún antídoto disponible. Por tanto es importante hacer el diagnóstico precozmente y aplicar las medidas terapéuticas necesarias. La perfusión de propofol debe suspenderse lo antes posible y sustituir este hipnótico por otro. Puede ser necesario el soporte cardiorrespiratorio, la hemodiálisis o la hemofiltración[4]. También se ha sugerido que el uso de una infusión de dextrosa pueda tener algún beneficio.

No se recomienda la utilización de dosis superiores a 5 mg/kg/h por más de 48 h y se recomienda la sedación multimodal con otro agente hipnótico para así poder disminuir en la medida de lo posible la aparición del síndrome. En pacientes con perfusiones prolongadas se recomienda la monitorización de la creatina quinasa y tener presente la posibilidad de esta entidad para poder hacer un diagnóstico precoz[5].

Conclusión

Podemos concluir que aunque este síndrome característicamente aparece en pacientes críticos que reciben altas dosis de propofol durante un largo tiempo, puede afectar también a un grupo de personas con una vulnerabilidad genética que les hace más susceptibles a la lesión por este hipnótico tal y como sospechamos en nuestra paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nguyen HD, Borum ML. Acute hepatitis in a patient given propofol during colonoscopy. South Med J. 2009;102:333–4, http://dx.doi.org/10.1097/SMJ.0b013e318191c5ee.
2. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Clin Med Fam. 2010;3:177–91.
3. Cano P.F A., Cifuentes P.F L., Amariles P. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Rev Col Gastroenterol. 2017;32:337–48, http://dx.doi.org/10.22516/25007440.177.
4. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. Anesthesia. 2007;62:690–701, http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05055.x.
5. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. Br J Anaesth. 2019;122:448–59, http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.025.
6. Wong JM. Propofol infusion syndrome. Am J Ther. 2010;17:487–91, http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181ed837a.
7. Kneiseler G, Bachmann HS, Bechmann LP, Dechene A, Heyer T, Baba Het al. A rare case of propofol-induced acute liver failure and literature review. Case Rep Gastroenterol. 2010;4:57–65, http://dx.doi.org/10.1159/000262448.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en septiembre 18, 2024. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2024. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

8. Sumi C, Okamoto A, Tanaka H, Nishi K, Kusunoki M, Shoji Tet al. Propofol induces a metabolic switch to glycolysis and cell death in a mitochondrial electron transport chain-dependent manner. PLoS One. 2018 Feb;13:e0192796.
9. Martínez V, Angula M, Barbato M. Síndrome por infusión de propofol: reporte de un caso. Rev Méd Urug. 2017;33:126–34, http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0192796, 10.29193/rmu.33.3.7.
10. Polo-Romero FJ, Paricio P, Tovar A, Alonso JM. Propofol-induced acute toxic hepatitis after brief sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Endoscopy. 2008;40 Suppl2:E49, http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-966881.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Autonomous University of Mexico de ClinicalKey.es por Elsevier en septiembre 18, 2024. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2024. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.